

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-271577

(43)Date of publication of application : 27.09.1994

(51)Int.Cl.

C07D487/22
// A61K 31/555
A61K 31/555

(21)Application number : 05-085141

(71)Applicant : RES INST FOR PROD DEV

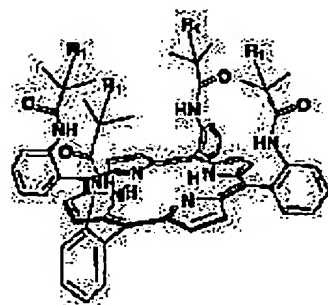
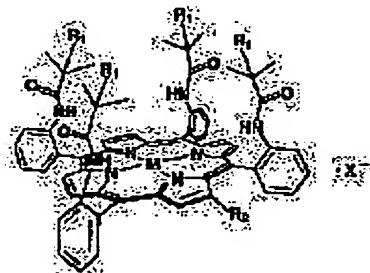
(22)Date of filing : 22.03.1993

(72)Inventor : TSUCHIDA HIDETOSHI
NISHIDE HIROYUKI
KOMATSU TERUYUKI
KUMAMOTO SHINICHI

(54) METAL COMPLEX OF TETRAPHENYLPORPHYRIN CONTAINING SIDE CHAIN AT TWO-POSITION AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a new compound excellent in safety and liposolubility and useful as an artificial oxygen carrier, a gas adsorbent, etc.

CONSTITUTION: There is provide a compound of formula I [R1 is an alkyl; R2 is a substituent group; M is a transition metal (ion) belonging to the fourth to fifth period in the periodic table; X is a halogen ion; The number of X- is the remainder obtained by reducing 2 from the valence number of the metal ion], e.g. 2-hydroxymethyl-5,10,15,20-tetrakis(α,α,α -O-pivalamidophenyl)- porphinate iron. In addition, the compound of formula I can be obtained, e.g. by refluxing the compound of formula II together with \geq equimolar cupric halide in dry chloroform and reacting them.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 26.01.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 11.12.2001

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3312953

[Date of registration] 31.05.2002

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 2002-00249

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] 09.01.2002

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-271577

(43)公開日 平成6年(1994)9月27日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/22		7019-4C		
// A 6 1 K 31/555	A B Y	7431-4C		
	A B Z	7431-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 10 頁)

(21)出願番号 特願平5-85141

(22)出願日 平成5年(1993)3月22日

特許法第30条第1項適用申請有り 1992年9月24日 錯
体化学研究会発行の「第42回錯体化学討論会講演要旨
集」に発表

(71)出願人 000002336

財団法人生産開発科学研究所
京都府京都市左京区下鴨森本町15番地

(72)発明者 土田 英俊

東京都練馬区関町南2-10-10

(72)発明者 西出 宏之

東京都中野区鷺宮2-16-6

(72)発明者 小松 晃之

東京都立川市曙町1-33-9

(72)発明者 熊本 伸一

東京都中野区上高田1-37-23

(74)代理人 弁理士 水野 喜夫

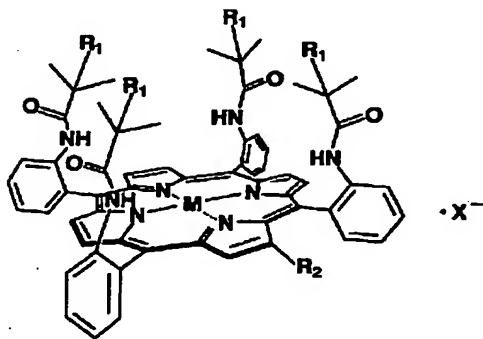
(54)【発明の名称】 2位置側鎖を有するテトラフェニルポルフィリン金属錯体及びその製造法

(57)【要約】

【目的】 酸素結合機能を有することが知られているテ
トラフェニルポルフィリン金属錯体の2位置に置換基、
例えばそれ自体が軸塩基として機能するイミダゾール誘
導体を導入することにより、優れた酸素運搬機能と安全
性を有するポルフィリン金属錯体を提供する。

【構成】 下記一般式(1)

【化1】

(式中、R₁ はアルキル基、R₂ は置換基、Mは第4～

第5周期の遷移金属原子または金属イオン、X⁻ はハロ
ゲンイオンを表わし、X⁻ の個数は金属イオンの価数か
ら2を差し引いた数を示す。)で示される2位置側鎖を
有するテトラフェニルポルフィリン金属錯体。

【請求項1】 一般式(1)

The chemical structure shows a macrocyclic complex with a central metal M coordinated by four nitrogen atoms. The macrocycle is substituted with various groups including R_1 , R_2 , and a phenyl group. A side chain with a carbonyl group and a nitrogen atom is also present, along with a substituent R_1 and a group labeled with an asterisk. A counterion X^- is shown.

【請求項7】 Co価数が+2価である請求項2記載のテトラフェニルボルフィリン金属錯体。

【請求項2】 R_1 が $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基、 R_2 が一般式(2)

【化2】

【産業上の利用分野】本発明は、医療面などにおいて有用な酸素運搬機能を持つ2位置側鎖を有するテトラフェニルボルフィリン金属錯体と、その製造法に関する。

$$-\text{CH}_2\text{O}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}_3$$

【従来の技術】ヘモグロビンやミオグロビン中に存在する鉄(II)ポルフィリン錯体は、酸素分子を可逆的に吸脱着する機能を有するものである。従来から、このような天然のポルフィリン鉄(II)錯体と類似の酸素吸脱着機能を合成の錯体で実現しようとする研究は数多く報告されている。その例としては、J. P. Collman, *Accounts of Chemical Research*, 10, 265 (1977); F. Basolo, B. M. HoffmanおよびJ. A. Ibers, *ibid*, 8, 384 (1975) などがある。特に、室温条件下で安定な酸素錯体を生成できるものとしてポルフィリン鉄(II)錯体が知られており、具体的には、鉄(II) 5, 10, 15, 20-テトラ(α , α , α , α -o-ビパルアミドフェニル)ポルフィリン錯体(以下、TpivPP錯体と呼ぶ)が報告されている(J. P. Collman他, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 1427 (1975))。

【化3】

【0003】前記T p i v P P錯体は軸塩基、例えば1-アルキルイミダゾール、1-アルキル-2-メチルイミダゾールなどが共存すると、ベンゼン、トルエン、N、N-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、温室において酸素分子を可逆的に結合できる。また、この錯体をリン脂質からなる二分子膜小胞体に包埋させることにより、生理条件下（水相系、pH 7.4、 $\leq 40^{\circ}\text{C}$ ）でも同様の機能が発揮されるものである（E. T s u c

$$-R_5-N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \\ \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} N$$

(式中、R₁はこれが結合しているイミダゾールの中心金属への配位を阻害しない基、R₂はアルキレン基を示す。)で示されるものである請求項1記載のテトラフェニルボルフィリン金属錯体。

【請求項3】 R₁が水素、メチル基、エチル基またはプロピル基である請求項2に記載のテトラフェニルポルフィリン金属錯体。

【請求項４】 R_1 が $C_1 \sim C_{10}$ のアルキレン基である請求項２記載のテトラフェニルボルフィリン金属錯体。

【請求項5】 MがFeまたはCoである請求項2記載のテトラフェニルボルフィリン金属錯体。

【請求項6】 Feの価数が+2価または+3価である
請求項2記載のテトラフェニルボルフィリン金属錯体。

hida他、J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1984, 1147)。

【0004】しかしながら、前記TpivPP錯体が酸素吸着機能を発現するためには、大過剰モル数の軸塩基を外部添加する必要がある。一般に軸塩基として広く用いられているイミダゾール誘導体は、薬理作用を持つものがあり、生体内毒性の高い場合が多いものである。このため軸塩基の添加量を極限的に少なくする方法の開発は、前記TpivPP錯体の安全使用の観点から強く要請されている。

【0005】本発明者らは、前記したTpivPP錯体の安全使用の観点から、軸塩基の外部添加量を低減させる方法について鋭意検討を重ね、先に幾つかの提案を行った。即ち、本発明者らは、軸塩基としてのイミダゾール誘導体をTpivPP錯体へ一体化させた場合、軸塩基を外部添加することなく、安定な酸素運搬体を提供できるものと考え、先に2位置に置換基を有するTpivPP錯体を合成、その可逆的な酸素の吸脱着を明らかにした(特開昭59-164791号)。さらに、これらの鉄ポルフィリン錯体を脂質二分子膜中に包埋させることにより、これが水相系で有効な酸素運搬体として機能することも見だしている(特開昭59-162924号)。

【0006】しかしながら、前記した本発明者の先に提案した特開昭59-164791号および特開昭59-162924号の発明においては、TpivPP錯体に対し置換基がウレタン結合やアミド結合を介して導入されるものである。このため合成過程で不安定な中間体を経由せざるを得ず、すなわち合成方法が複雑であるばかりか、これを人工酸素運搬体として生体投与した場合の*

*生分解性、代謝にも不安を残しており、改良の余地を残すものである。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、より簡便、高収率、さらには温和な条件でTpivPP錯体の2位置へ置換基を導入する手法について検討し、安定な酸素錯体を形成し得る金属ポルフィリン錯体の分子設計と機能発現について鋭意研究を重ねた。その結果、2-ヒドロキシメチル-5, 10, 15, 20-テトラ

10 [α, α, α, α-ο-ο-(アルキルアミド)フェニル]ポルフィリン金属錯体へ、酸素吸着能を有効に発揮させるために必要な置換基、例えば塩基性軸配位子であるイミダゾール誘導体をポルフィリン1モルに対して1モルの割合でエステル結合で導入することにより、従って分子内に軸塩基を持つポルフィリン化合物とすることにより、安定な酸素運搬体が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。前記したエステル結合は生分解性も高く、生体投与に際しても有利なものであり、本発明により安全性の高い2位置側鎖を有する酸素運搬体としてのテトラフェニルポルフィリン金属錯体、及びその生産性にとも製造法が提供される。

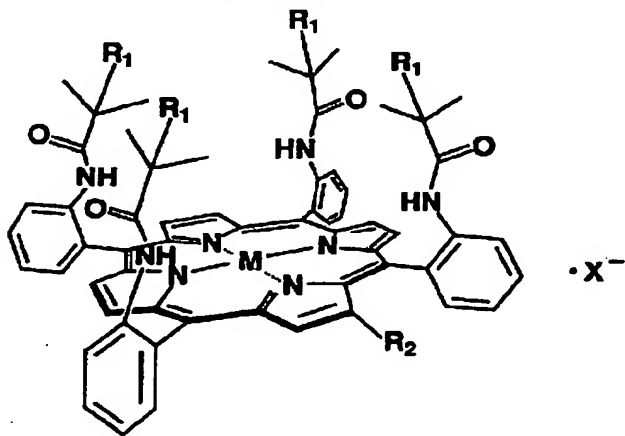
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明を概説すれば、本発明は、下記一般式(1)で示される2位置側鎖を有するテトラフェニルポルフィリン金属錯体に関するものである。

一般式(1)

【0009】

【化4】



(式中、R₁はアルキル基、R₂は置換基、Mは第4～第5周期の遷移金属原子または金属イオン、X⁻はハロゲンイオンを表わし、X⁻の個数は金属イオンの価数から2を差し引いた数を示す。)

【0010】そして、本発明において、前記一般式

(1)において2位置の置換基(R₂)が前記したように重要な意味をなすものがある。本発明において、2位置の置換基(R₂)としては、下記一般式(2)で示されるものがある。

50 一般式(2)

5

【0011】

【化5】

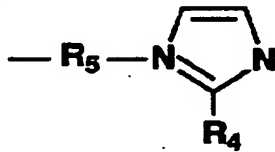


、 R_3 は $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基、または一般式(3)で示されるものである。)

一般式(3)

【0012】

【化6】



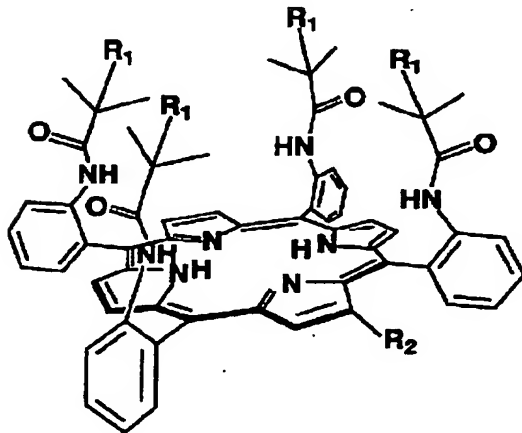
(式中、 R_4 はこれが結合しているイミダゾールの中心金属への配位を阻害しない基、 R_5 はアルキレン基を示す。)

【0013】前記一般式(1)～(3)において、 R_1 としては $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基、 R_2 としては水素、あるいはメチル基、エチル基、またはプロピル基などの低級アルキル基、 R_3 としては $C_1 \sim C_{18}$ のアルキレン基がある。

【0014】本発明の前記一般式(1)で示される2位置側鎖を有するテトラフェニルボルフィリン金属錯体は、下記一般式(4)で示されるボルフィリン化合物に対し、第4～第5周期の遷移金属イオンを配位させた構造のものである。

一般式(4)

【化7】



【0015】次に、本発明の前記一般式(1)で示される2位置側鎖を有するテトラフェニルボルフィリン金属錯体の合成例について説明する。本発明の前記テトラフ

6

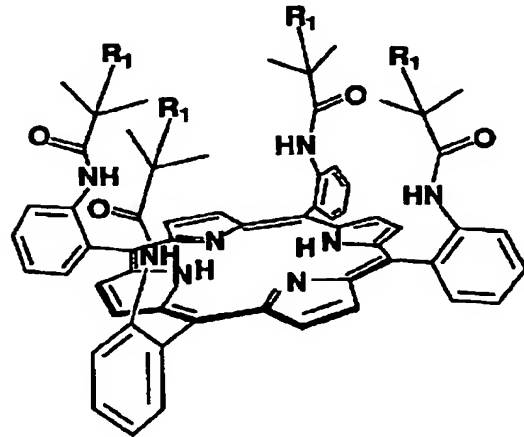
ェニルボルフィリン金属錯体は、下記一般式(5)で示されるボルフィリン化合物を出発物質として製造される。なお、前記一般式(4)で示されるボルフィリン化合物と比較して、一般式(5)で示されるものは2位置に置換基(R_2)を有していないものである。

一般式(5)

【0016】

【化8】

10



20

30

40

【0017】前記一般式(5)において、例えば R_1 が $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基である疎水性ボルフィリン化合物は、特開昭58-213779号に従って合成される。即ち、5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-アミドフェニル)ボルフィリンと2, 2-ジメチルアルカン酸クロリドとを適当な非プロトン性の無水溶媒、例えばテトラヒドロフラン、アセトン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド中、ビリジンの存在下に縮合反応させ、本発明の出発物質である5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-アルキルアミドフェニル)ボルフィリンを得る。本発明においては、次に前記疎水性の5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-アルキルアミドフェニル)ボルフィリンを、適当な乾燥有機溶媒中、例えば乾燥クロロホルム中で第4周期の中から選ばれた金属イオン、好ましくは2価の銅を酢酸塩、またはハロゲン化物の形で等モル以上加えた後、約20分以上還流し、シリカゲルカラムにより精製することにより、前記ボルフィリンの金属錯体を調製する。更に、本発明においては、以下に示す方法により前記ボルフィリンの金属錯体から2位置側鎖を有するテトラフェニルボルフィリン誘導体、ならびに遷移金属錯体を製造する。

【0018】この疎水性テトラフェニルボルフィリンの金属錯体、例えば銅錯体の2位置にホルミル基を導入するためには、Vilsmeier 試薬を用いるのが一般的である。即ち、ジメチルホルムアミド、またはメチルホルムアミドに氷冷下等モル量の塩化スルホルル、塩化チオニ

ル、またはホスゲンを加えて調製されるVilsmeier 錯体を、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ジクロロエタン、あるいはジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、5、10、15、20-テトラキス(α , α , α , α - α -アルキルアミドフェニル)ボルフィリン銅錯体と反応させ、生成したインモニウム塩を加水分解反応する方法で2-ホルミル疎水性ボルフィリン銅錯体が製造される。この錯体から銅イオンを脱離せしめる方法としては、例えば、濃硫酸中、室温で攪拌した後、氷冷下、炭酸ナトリウムまたはアンモニアを含む水溶液とジクロロメタンの混合溶液に注下し、シリカゲルカラムで精製する。こうして得られた2-ホルミル-5、10、15、20-テトラキス(α , α , α , α - α -アルキルアミドフェニル)ボルフィリンをクロロホルムとメタノールの混合溶媒、イソプロパノール、エタノール、またはジグリム、好ましくはクロロホルムとメタノール混合溶媒に溶解し、これに10~20倍モル等量のNaBH₄を添加する。反応終了後、シリカゲルカラムで精製し、2-ヒドロキシメチル-5、10、15、20-テトラキス(α , α , α , α - α -アルキルアミドフェニル)ボルフィリンへ誘導する。この2-ヒドロキシメチル疎水性ボルフィリン誘導体と、適当な酸クロライド、または縮合剤、好ましくはジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下、適当な酸と反応させることにより、所望の2位置側鎖を有するテトラフェニルボルフィリン誘導体が製造される。このようにして調製された2位置側鎖を有するテトラフェニルボルフィリンの第4~第5周期の遷移金属錯体は、等モル量以上の上記金属の酢酸塩またはハロゲン化合物をクロロホルム、テトラヒドロフラン、またはジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中において反応させることにより得られる。

【0019】以下、本発明の前記テトラフェニルボルフィリン金属錯体、例えば銅錯体の調製例について、具体的に説明する。まず、ジメチルホルムアミドを氷水で冷却し、オキシ塩化リンを加え、0.5~4時間、温室で攪拌し、Vilsmeier 試薬を調製する。そこへ適当な乾燥有機溶媒、例えば乾燥ジクロロメタンに溶解した5、10、15、20-テトラキス(α , α , α , α - α -アルキルアミドフェニル)ボルフィナト銅を温室で滴下し、5~30時間、30~60℃で反応させる。反応の進行に伴い濃緑色の溶液(イミニウム塩)となる。放冷後、酢酸ナトリウムの飽和水溶液へ徐々に加え、20~60℃において、0.5~6時間放冷後、酢酸ナトリウムの飽和水溶液へ徐々に加え、20~60℃において、0.5~6時間攪拌すると、溶液は赤紫色となる。これを水で洗浄し、乾燥、口過後、溶媒を減圧除去する。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ホルミル-5、10、15、20-テトラキス(α , α , α , α - α -アルキルアミドフェニル)ボルフィナト銅を得る。

【0020】前記2-ホルミル-5、10、15、20-テトラキス(α , α , α , α - α -アルキルアミドフェニル)ボルフィナト銅を適当な有機溶剤、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどに溶解し、溶媒と同量の濃硫酸を加え、激しく攪拌、室温で5~30分間、反応を行なう。溶液は直ちにジカチオンの緑色となる。反応液をジクロロメタン/氷水の二相溶媒にゆっくりと加え、炭酸ナトリウムで中和すると、溶液は紫色に変化する。これを水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、口過後、溶媒を減圧除去する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ホルミル-5、10、15、20-テトラキス(α , α , α , α - α -アルキルアミドフェニル)ボルフィリンを得る。

【0021】前記2-ホルミル-5、10、15、20-テトラキス(α , α , α , α - α -アルキルアミドフェニル)ボルフィリンをジクロロメタン、脱水メタノールの混合溶媒に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(ボルフィリンの10倍モル以上)を加える。室温下、アルゴン雰囲気中で5~30分攪拌後、水を加えて反応を停止する。これを水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、口過後、溶媒を減圧除去する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ヒドロキシメチル-5、10、15、20-テトラキス(α , α , α , α - α -アルキルアミドフェニル)ボルフィリンを得る。こうして得られた、ボルフィリン誘導体の2-位ヒドロキシメチル基に、エステル結合でカルボン酸誘導体を導入する。適応できるカルボン酸としては脂肪酸、置換脂肪酸、各種アミノ酸誘導体などがあり、エステル結合を生成させる方法としては、酸ハロゲン化法、酸無水物法などが有効であり、容易に高収率で所望のボルフィリン化合物が得られる。

【0022】例えば、(N-イミダゾリル)アルカン酸をテトラヒドロフラン、アセトニトリル、好ましくはジメチルホルムアミドに溶解し、2-ヒドロキシメチル-5、10、15、20-テトラキス(α , α , α , α - α -アルキルアミドフェニル)ボルフィリン、4-ジメチルアミノピリジン、ジシクロヘキシルカルボジイミド(大過剰)を加え、室温、遮光下で12時間~120時間攪拌する。溶媒を減圧除去、非極性溶媒、好ましくはベンゼンに再溶解し、不溶成分を口過、溶媒を減圧除去する。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、所望のボルフィリンを得る。

【0023】以上のようにして調製した一般式(4)で示される2位置に置換基を有するボルフィリンは、常法(例えば、D. Dolphin編、The Porphyrins、1978年、アカデミック・プレス社など)により中心金属が導入され、本発明の一般式(1)で示されるテトラフェニルボルフィリン金属錯体が得られる。一般に、鉄錯体の場合にはボルフィナト鉄(III)錯体が、コバルト錯体の場合にはボルフィナトコバ

ルト (II) 錯体が得られる。

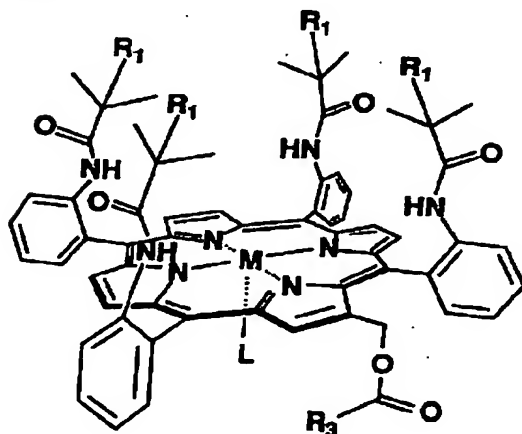
【0024】前記一般式(1)で示されるテトラフェニルボルフィリン金属錯体の内、鉄(III)錯体の形を有する場合は、適当な還元剤(亜二チオン酸ナトリウム、アスコルビン酸など)を用い、常法により中心鉄を3価から2価へ還元すれば、酸素結合活性が付与できる。本発明の前記一般式(1)で示されるテトラフェニルボルフィリン金属錯体は、有機溶媒(トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフランなど)中や、中性水中で脂質からなる二分子膜小胞体に包埋するか、リン脂質被覆脂肪乳剤中へ内包することにより、酸素と接触すると速やかに安定酸素錯体を生成する。また、これらの錯体は酸素分圧に応じ酸素を吸脱着する。この酸素吸脱着は可逆的に繰り返し行なうことができ、酸素吸脱着剤、酸素運搬体として作用する。

【0025】本発明の前記一般式(1)が示されるテトラフェニルボルフィリン金属錯体において、具体的に酸素と結合できる錯体は、中心金属(M)が+2価の状態にあり、かつ塩基が1つ配位した錯体であり、これらのものは下記一般式(6)、または一般式(7)で示されるものである。

一般式(6)

【0026】

【化9】

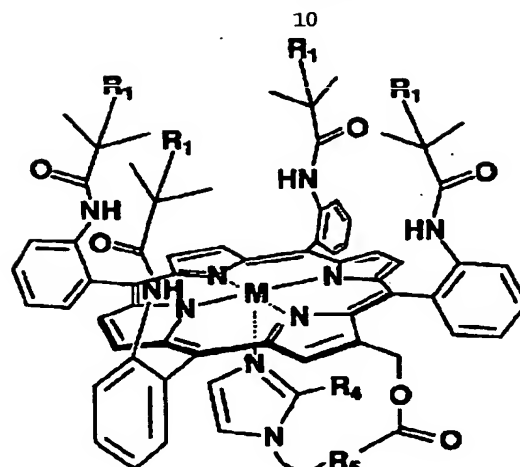


なお、前記一般式(6)において、Lはイミダール誘導体などの窒素系軸配位子を示す。

一般式(7)

【0027】

【化10】



【0028】本発明の一般式(1)で示されるテトラフェニルボルフィリン金属錯体において、前記したように有効な酸素吸脱着剤あるいは酸素運搬体となるものは中心金属(M)が+2価錯体の構造のものである。そして、2位の置換基自体が軸塩基として機能するイミダゾール誘導体の場合、分子内イミダゾールがボルフィリン中心金属(M)に配位し得るので、大過剰の軸塩基を外部添加することなく、それ自体で酸素結合能を発揮できることになる。換言すると、軸塩基が分子内結合したボルフィリン化合物においては、軸塩基としてのイミダゾール誘導体の大量添加が不必要であり、生体内投与を考慮した場合、軸塩基濃度が大幅に低減された有用な素材となる。

【0029】また、本発明のテトラフェニルボルフィリン金属錯体は、前記したように2-ヒドロキシメチル-5, 10, 15, 20-テトラキス(α, α, α, α-ο-アルキルアミドフェニル)ボルフィリンを前駆体として製造されるものである。そして、この前駆体が容易に他物質と結合できる官能性置換基(-CH₂, OH基)を2位に有していることから、本発明はさらにいくつかの有用な性質をも兼ね備えたボルフィリン金属錯体を容易に提供することができる。例えば、脂溶性の高い物質への共有結合(具体的には脂肪酸とのエステル結合など)によりボルフィリン金属錯体の脂溶性を増大させ、極性の低い動植物性油脂、合成油脂に高濃度に溶解させることができる。このような錯体は、リン脂質小胞体の疎水領域への包埋が一層有利となる。また、これらは油滴分散、あるいはリン脂質小胞分散の形式でボルフィリンを水中に溶解させるのに極めて好都合であり、ボルフィリンが例えば第4周期に属する金属イオンの錯体である場合、酸化還元反応、酸素酸化反応または酸素添加反応の触媒としての付加価値が大きい。特に、鉄2価イオンのボルフィリン金属錯体である場合には有効な酸素輸送体となる。

【0030】本発明のテトラフェニルボルフィリン金属

錯体は、前述のとおり酸素運搬体としての機能を有するばかりでなく、2位に官能性置換基を有する前駆体（プレカーサー、precursor）を使用して製造されるため、親水性、疎水性、または両親媒性ポルフィリン金属錯体への変換が自在である。置換基がポルフィリン中心金属に配位性である場合、外部から過剰の軸配位子を添加することなくそれ自体が活性化化合物となる。従って、本発明のポルフィリン金属錯体は、均一系、不均一系、もしくは非水系での酸化還元反応触媒、及びガス吸着剤として応用できるばかりでなく、鉄（II）またはコバルト（II）錯体の場合、軸塩基として広く使用されているものの生体内毒性の高い遊離イミダゾールの存在を解消することができる優れた人工酸素運搬体となる。

【0031】本発明のポルフィリン金属錯体は、前記したようにそれ自体、人工酸素運搬体として、その他、ガス吸着剤、酸素吸脱着剤、酸化還元触媒、酸素酸化反応触媒、酸素添加反応触媒などとして有用なものである。

【0032】

【実施例】以下、本発明を実施例により更に詳細に説明する。なお、本発明は実施例のものに限定されないことはいうまでもないことである。

【0033】参考例1

（1）J.P.Collman 他、J. Am. Chem. Soc., 97, 1427（1975）及び、特開昭59-164761号に記載された方法に従って、5, 10, 15, 20-テトラキス（ α , α , α , α -*o*-ヒバアルアミドフェニル）ポルフィナト銅（CuTpivPP）錯体を得た。一方、ジメチルホルムアミド3.5mlを氷水で冷却し、オキシ塩化リン3.5ml（37.3mmol）を加え、1時間室温で攪拌、Vilsmeier 試薬を調製した。ここにジクロロメタン40mlに溶解した前記CuTpivPP 0.20g（0.19mmol）を温室で滴下し、15時間沸点還流を行なう。反応の進行に伴い濃緑色の溶液（イミニウム塩）となる。放冷後、反応溶液を酢酸ナトリウムの飽和水溶液50mlに滴下し、さらに40℃で3時間攪拌すると、溶液は赤紫色となる。これを水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、口過後、溶媒を減圧除去する。シリカゲルカラム（クロロホルム／酢酸エチル（6／1）（容量／容量））で分画精製、目的物を集め、真空乾燥する。こうして、紫色の2-ホルミル-5, 10, 15, 20-テトラキス（ α , α , α , α -*o*-ヒバアルアミドフェニル）ポルフィナト銅（CuTpivPP-CHO）を収量0.16g（収率78%）で得た。前記したポルフィナト銅（CuTpivPP-CHO）の分析結果は、以下の通りである；元素分析値（重量%）：C 71.1（70.9）、H 6.31（6.04）、N 10.47（10.17）（但し、括弧内の値はC₆₆H₅₄N₄O₄Cuに対する計算値を示す）。FAB-マスマスペクトル：1100

[M]⁺。薄層クロマトグラフィー（メルクシリカゲル

プレート、クロロホルム／酢酸エチル（4／1）（容量／容量）：Rf：0.33（モノスポット）。赤外吸収スペクトル（cm⁻¹）：1690（ ν C=O（アミド））、1674（ ν C=O（ホルミル））。可視吸収スペクトル（CHCl₃、 λ max：587, 545, 424nm）。

【0034】（2）CuTpivPP-CHO 0.15g（0.14mmol）をジクロロメタン10mlに溶解し、濃硫酸10mlを加え、激しく攪拌、室温で10分間反応させる。溶液は直ちにジカチオンの緑色となる。反応液をジクロロメタン100mlと氷水300mlの二相溶液にゆっくりと加え、酢酸ナトリウムで中和すると、紫色となる。これを水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、口過後、溶媒を減圧除去する。シリカゲルカラム（クロロホルム／酢酸エチル（6／1）（容量／容量））で分画精製、目的物を集め、真空乾燥する。こうして、紫色の2-ホルミル-5, 10, 15, 20-テトラキス（ α , α , α , α -*o*-ヒバアルアミドフェニル）ポルフィリン（2HTpivPP-CHO）を収量0.12g（収率85%）で得た。前記したポルフィリン（2HTpivPP-CHO）の分析結果は、以下の通りである；

元素分析値（重量%）：C 75.52（75.12）、H 6.75（6.40）、N 11.05（10.78）（但し、括弧内の値はC₆₆H₅₄N₄O₄Cuに対する計算値を示す）。FAB-マスマスペクトル：1039

[M]⁺。薄層クロマトグラフィー（メルクシリカゲルプレート、クロロホルム／酢酸エチル（4／1）（容量／容量））：Rf：0.33（モノスポット）。赤外吸収スペクトル（cm⁻¹）：1690（ ν C=O（アミド））、1674（ ν C=O（ホルミル））。可視吸収スペクトル（CHCl₃、 λ max：655, 598, 559, 520, 428nm）。

【0035】（3）2HTpivPP-CHO 0.11g（0.11mmol）をジクロロメタン2ml、脱水メタノール6mlに溶解し、水素化ホウ酸ナトリウム41.5mg（1.10mmol）を加える。室温下、アルゴン雰囲気下で15分間攪拌後、水を加えて反応を停止する。これを水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、口過後、溶媒を減圧除去する。シリカゲルカラム（クロロホルム／メタノール（10／1）（容量／容量））で分画精製、目的物を集め、真空乾燥する。こうして、紫色の2-ヒドロキシメチル-5, 10, 15, 20-テトラキス（ α , α , α , α -*o*-ヒバアルアミドフェニル）ポルフィリン（2HTpivPP-CH₂OH）を収量0.11g（収率94%）で得た。前記したポルフィリン（2HTpivPP-CH₂OH）の分析結果は、以下の通りである；

元素分析値（重量%）：C 74.97（74.97）、H 6.32（6.58）、N 10.81（10.76）

(但し、括弧内の値は、 $C_{10}H_{10}N_2O_2$ に対する計算値を示す)。FAB-マッススペクトル: 1040 [M]⁺。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/酢酸エチル(4/1)(容量/容量)): Rf: 0.18(モノスポット)。赤外吸収スペクトル(cm^{-1}): 1690($\nu_{C=O}$ (アミド))。可視吸収スペクトル($CHCl_3$, λ_{max} : 640, 585, 542, 511, 417 nm)。

【0036】実施例1

アセチルクロライド0.21ml(3.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)へ2HTpivPP-CH₂OH 62.4mg(0.06mmol)とトリエチルアミン0.42ml(3.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液(15ml)を滴下と白色塩酸塩が析出する。室温で1時間反応を行い、反応溶液を水(300ml)とクロロホルム(100ml)の二相溶液に注ぎ、さらに一時間攪拌する。水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、口過後、溶媒を減圧除去する。シリカゲルカラム(クロロホルム/酢酸エチル(10/1)(容量/容量))で分画精製、目的物を集め、真空乾燥する。こうして、紫色の2-アセトキシメチル-5, 10, 15, 20-テトラキス($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-ビバリアミドフェニル)ボルフィリンを収量51.3mg(収率79%)で得た。前記したボルフィリンの分析結果は、以下の通りである; 元素分析値(重量%): C74.61(74.28), H6.22(6.51), N10.51(10.34)(但し、括弧内の値は、 $C_{74}H_{10}N_2O_2$ に対する計算値を示す)。FAB-マッススペクトル: 1083 [M]⁺。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/酢酸エチル(5/1)(容量/容量)): Rf: 0.32(モノスポット)。赤外吸収スペクトル(cm^{-1}): 1742($\nu_{C=O}$ (エステル))1690($\nu_{C=O}$ (アミド))。可視吸収スペクトル($CHCl_3$, λ_{max} : 670, 630, 573, 500, 415 nm。¹H-核磁気共鳴スペクトル($CDCl_3$, TMS基準), δ (ppm)) 8.9(7H, s, pyrrole), 8.8~7.4(16H, m, phenyl-H), 5.3(2H, t, Por-CH₂OC(=O)-), 2.0(3H, s, -OC(=O)CH₃), 0.0(36H, s, -C(CH₃)₃), -2.6(2H, s, inner-H)。

【0037】実施例2

電解鉄0.36g(6.49mmol)と臭化水素酸2.42mlをアルゴン雰囲気下、80℃にて1時間反応させ、溶媒を加熱除去後、白色固体の臭化第一鉄を得る。次に、実施例1で合成し、かつアルゴン脱気した2-ヒドロキシメチル-5, 10, 15, 20-テトラキス($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-ビバリアミドフェニル)ボルフィリン35.1mg(32.5 μ mol)、トリエチルアミン0.06ml(0.65mmol)のテトラヒドロフラン溶

液(20ml)を滴下し、アルゴン下で1時間沸点還流を行う。溶媒を減圧除去し、クロロホルムに再溶解、稀臭化水素酸、水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、口過後、溶媒を減圧除去する。中性アルミナカラム(クロロホルム)で分画精製、目的物を集め、真空乾燥する。こうして、緑紫色の2-ヒドロキシメチル-5, 10, 15, 20-テトラキス($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-ビバリアミドフェニル)ボルフィナト鉄を収量36.4g(収率92%)で得た。前記したボルフィナト鉄の分析結果は、以下の通りである;

元素分析値(重量%): C66.42(66.06), H5.22(5.59), N9.51(9.20)(但し、括弧内の値は、 $C_{66}H_{10}N_2O_2$ に対する計算値を示す)。FAB-マッススペクトル: 1083 [M]⁺。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/メタノール(15/1)(容量/容量)): Rf: 0.32(モノスポット)。赤外吸収スペクトル(cm^{-1}): 1746($\nu_{C=O}$ (エステル))1692($\nu_{C=O}$ (アミド))。可視吸収スペクトル($CHCl_3$, λ_{max} : 680, 651, 588, 509, 415 nm)。

【0038】実施例3

2-(N-イミダゾリル)酢酸塩0.12g(0.74mmol)をジメチルホルムアミド8mlに溶解し、トリエチルアミン0.2ml(1.48mmol)を加えると白色の塩酸塩が析出する。10分後、過剰のトリエチルアミンを減圧除去する。そこへ参考例1で調製した2HTpivPP-CH₂OH 0.15g(0.14mmol)、4-ジメチルアミノピリジン9.0mg(0.08mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.15g(0.74mmol)を加え、室温、遮光下で72時間攪拌する。溶媒を減圧除去、ベンゼンに再溶解し、不溶成分を口過、溶媒を減圧除去する。これをシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール(30/1)(容量/容量))で分画精製、目的物を集め、真空乾燥する。こうして、紫色の2-(N-イミダゾリルアセトキシメチル-5, 10, 15, 20-テトラキス($\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-ビバリアミドフェニル)ボルフィリンを収量0.16g(収率89%)で得た。前記したボルフィリンの分析結果は、以下の通りである;

元素分析値(重量%): C73.39(73.12), H6.62(6.27), N12.54(12.18)(但し、括弧内の値は、 $C_{73}H_{12}N_4O_2$ に対する計算値を示す)。FAB-マッススペクトル: 1149 [M]⁺。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/メタノール(15/1)(容量/容量)): 0.22(モノスポット)。赤外吸収スペクトル(cm^{-1}): 1738($\nu_{C=O}$ (アミド))。可視吸収スペクトル($CHCl_3$, λ_{max} : 641, 586, 543, 511, 417 nm。¹H-

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS基準), δ (ppm) 8.8 (7H, s, pyrrole), 8.7~7.4 (16H, m, phenyl-H), 7.3, 7.1, 6.9 (3H, s, imidazole ring), 5.3 (2H, t, Por-CH₂O C(=O)-), 3.2 (2H, t, CH₂Im), 0.0 (36H, s, -C(CH₃)₃), -2.6 (2H, s, inner-H).

【0039】実施例4

実施例3で合成した2-(N-イミダゾリルアセトキシメチル-5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-ビバルアミドフェニル)ボルフィリンに2, 6ルチジンを含む乾燥テトラヒドロフラン溶媒中で塩化コバルトと反応させ、コバルト錯体である2-(N-イミダゾリルアセトキシメチル-5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-ビバルアミドフェニル)ボルフィナトコバルトを定量的に得た。前記したボルフィナトコバルトの分析結果は、以下の通りである;

元素分析値(重量%): C 69.52 (69.63), H 6.01 (5.80), N 11.87 (11.61) (但し、括弧内の値は、C₇₀H₇₀N₁₀O₆Coに対する計算値を示す)。FAB-マスマススペクトル: 1206

[M]⁺。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/メタノール(15/1)(容量/容量)): Rf: 0.20 (モノスポット)。赤外吸収スペクトル (cm⁻¹): 1738 (ν C=O (エステル), 1690 (ν C=O (アミド))。可視吸収スペクトル (CHCl₃, λ max: 556, 525, 403 nm)。

【0040】実施例5

実施例3において、2-(N-イミダゾリル)酢酸塩酸塩の代わりに、11-(N-(イミダゾリル)ウンデカノ酸塩酸塩を用い、さらには2HTpivPP-CH₂OHの代わりに特開昭58-213779号、及び特開昭59-16471号に記載された方法に従って合成された2-(ヒドロキシメチル)-5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-2', 2'-ジメチルエイコサンアミドフェニル)ボルフィリンを用いた以外は同様な手法に従い、2-(11'-(N-イミダゾリル)ウンデカノイルオキシメチル)-5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-2', 2'-ジメチルエイコサンアミドフェニル)ボルフィリンを定量的に得た。前記したボルフィリンの分析結果は、以下の通りである;

元素分析値(重量%): C 79.55 (79.27), H 10.52 (10.14), N 6.02 (6.29) (但し、括弧内の値は、C₁₄₇H₂₂₄N₁₀O₆に対する計算値を示す)。FAB-マスマススペクトル: 2227

[M]⁺。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲル

プレート、クロロホルム/メタノール(15/1)(容量/容量)): Rf: 0.51 (モノスポット)。赤外吸収スペクトル (cm⁻¹): 1738 (ν C=O (エステル), 1690 (ν C=O (アミド))。可視吸収スペクトル (CHCl₃, λ max: 641, 585, 545, 512, 417 nm)。

【0041】実施例6

実施例2において、2-アセトキシメチル-5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-ビバルアミドフェニル)ボルフィリンの代わりに実施例5で調製した2-(11'-(N-イミダゾリル)ウンデカノイルオキシメチル)-5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-2', 2'-ジアミドフェニル)ボルフィリンを用いた以外は同様な手法に従い2-(11'-(N-イミダゾリル)ウンデカノイルオキシメチル)-5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-2', 2'-ジメチルエイコサンアミドフェニル)ボルフィナト鉄を定量的に得た。前記したボルフィナト鉄の分析結果は、以下の通りである;

元素分析値(重量%): C 75.04 (74.75), H 9.25 (9.48), N 5.88 (5.93) (但し、括弧内の値は、C₁₄₇H₂₂₄N₁₀O₆FeBrに対する計算値を示す)。FAB-マスマススペクトル: 2361 [M]⁺。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲル

プレート、クロロホルム/メタノール(15/1)(容量/容量)): Rf: 0.50 (モノスポット)。

赤外吸収スペクトル (cm⁻¹): 1738 (ν C=O (エステル), 1690 (ν C=O (アミド))。可視吸収スペクトル (CHCl₃, λ max: 680, 651, 586, 511, 417 nm)。

【0042】応用例1

実施例6で合成した2-(11'-(N-イミダゾリル)ウンデカノイルオキシメチル)-5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-2', 2'-ジメチルエイコサンアミドフェニル)ボルフィナト鉄1.18mg (0.5 μ mol)を10mlの無水トルエン溶液とし、窒素置換後、亜二チオン酸水溶液と不均一系で混合攪拌し、鉄(II)へ還元した。窒素雰囲気下、トルエン層だけを抽出、無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥後、ろ別し、得られたトルエン溶液を測定セルに移し密閉した。こうして、鉄(II)2-(11'-(N-イミダゾリル)ウンデカノイルオキシメチル)-5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-2', 2'-ジメチルエイコサンアミドフェニル)ボルフィリン錯体のトルエン溶液を得た。この溶液の可視吸収スペクトルは、 λ max 567, 539, 434 nmで、該錯体はイミダゾールが1つ配位した5配位デオキシ型に相当するものである。

【0043】この溶液に、酸素ガスを吹き込むと直ちにスペクトルが変化し、 λ max 549, 426 nmのスペクトルが変化した。

ベクトルが得られた。これは明らかに酸素化錯体となっていることを示す。この酸素化錯体溶液に窒素ガスを1分間吹き込むか、または溶液を凍結脱気することにより、可視吸収スペクトルは酸素化型スペクトルからデオキシ型スペクトルへ可逆的に変化し、酸素の吸脱着が可逆的に生起することを確認した。なお、酸素を吹き込み、次に窒素を吹き込む作業を繰り返し、酸素吸脱着を連続して行うことができた。

【0044】応用例2

実施例6で合成した2-(11'-((N-イミダゾリル)ウンデカノイルオキシメチル)-5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-2', 2'-ジメチルエイコサンアミドフェニル)ボルフィナト鉄1.18mg(0.5 μ mol)、及びジミリストイルフォスファチジルコリン68.7mg(0.05mmol)のクロロホルム溶液をロータリーエバポレーターで薄膜乾固させた。そこへpH7.0~8.0の1/15Mリン酸バッファー20mlを加え、超音波照射(60w, 10分)を行なった。その溶液を窒素置換し、少量のアスコルビン酸水溶液を加え測定セルに移し密閉した。こうして、鉄(II)-2-(11'-((N-イミダゾリル)ウンデカノイルオキシメチル)-5, 10, 15, 20-テトラキス(α , α , α , α -o-2', 2'-ジメチルエイコサンアミドフェニル)ボルフィリン錯体のリボソーム溶液を得た。この溶液の可視吸収スペクトルは、 λ_{max} 566, 538, 433nmで該錯体はデオキシ型に相当するものである。

【0045】この溶液に、酸素ガスを吹き込むと直ちにスペクトルが変化し、 λ_{max} 547, 426nmのス

ベクトルが得られた。これは明らかに酸素化錯体となっていることを示す。この酸素化錯体溶液に窒素ガスを5分間吹き込むことにより、可視吸収スペクトルは酸素化型スペクトルからデオキシ型スペクトルへ可逆的に変化し、酸素の吸脱着が可逆的に生起することを確認した。なお、酸素を吹き込み、次に窒素を吹き込む操作を繰り返し、酸素吸脱着を連続して行うことができた。

【0046】

【発明の効果】本発明のテトラフェニルボルフィリン金属錯体は、酸素運搬体として知られている金属ボルフィリン誘導体の欠点を解消する新しい化合物である。即ち、従来の酸素の吸脱着機能を有する金属ボルフィリン誘導体において、その機能を発現させるためには外部より生体内毒性の高いイミダゾールを大量に添加しなければならぬものであるが、本発明のボルフィリン金属錯体は2位置に軸塩基としてのイミダゾール誘導体が結合導入されているためイミダゾールの外部添加量を低減化させることができ、極めて安全性の高い酸素運搬体となる。

【0047】また、本発明のテトラフェニルボルフィリン金属錯体は、該2位置の置換基の特性を利用し、例えば錯体の脂溶性を増大させることができるため、リン脂質小胞体の疎水領域への包埋が有利なものとなり、あるいはリン脂質小胞体分散の形式でボルフィリンを水中に溶解させることが出来るものである。本発明のボルフィリン金属錯体は前記した人工酸素運搬体のほか、ガス吸着剤、酸素吸脱着剤、酸化還元触媒、酸素酸化反応触媒などとして有用なものである。